

مقایسه اثرات درمانی و عوارض سایمتدین و متوکلوپرامید در بیماران مبتلا به

سوءهاضمه بدون زخم

چکیده

یکی از علل شایع مراجعه به درمانگاهها سوءهاضمه بدون زخم است. سوءهاضمه ممکن است ناشی از علل مختلفی مانند ترشح اسید معده، اختلالات حرکتی دستگاه گوارش، میکروپ هلیکوباکتریلوری، رژیم غذایی، فاکتورهای روانی و غیره باشد. از جمله داروهایی که در درمان سوءهاضمه مصرف می‌شوند مهارکننده‌های اسید و ترکیبات پروکینتیک هستند. این مطالعه به منظور بررسی اثر ۲ داروی سایمتدین و متوکلوپرامید در سوءهاضمه بدون زخم و مقایسه عوارض آنها، در بیمارستان شهدای هفتم تیر تهران در سال ۷۹-۱۳۷۸ انجام شد. این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که به صورت تجربی روی ۱۰۱ بیمار به سوءهاضمه بدون زخم که به طور مستمر به بیمارستان شهدای هفتم تیر تهران در سالهای ۷۹-۱۳۷۸ مراجعه کرده بودند انجام شد. بیمارانی که حداقل یکی از علائم درد اپی گاستر، نفخ، پیش‌سوز، تهوع، استفراغ، برگرداندن غذا به دهان، بوی بد دهان، احساس پری شکم، باد گلو و آروغ زدن را حداقل به مدت ۲ ماه داشتند، بیماران پس از معاینات بالینی و آزمایشهای ESR، CBC، BUN، FBC، Ca، P، Na، K، SGPT، SGOT، ALP، T3RIA، T4RIA، TSH، کامل مدفوع در ۳ نوبت، سونوگرافی شکم و الکتروکاردیوگرافی جهت رد بیماریهای قلبی ریوی، کبدی، پانکراس، اختلالات الکترولیتی، و انجام آندوسکوپی توسط فوق تخصص گوارش برای بیماریهای ارگانیک مری، معده و اثنی عشر انتخاب و در نهایت به عنوان بیماران مبتلا به سوءهاضمه بدون زخم وارد مطالعه می‌شدند. در صورت مصرف دارو در طی ۲ هفته گذشته و وجود سابقه بیماریهای عصبی، بیماران از تحقیق خارج می‌گردیدند. پس از توضیحات کامل و جلب رضایت، بیماران بطور تصادفی در ۲ گروه درمانی سایمتدین و متوکلوپرامید قرار می‌گرفتند. داروهای مورد نظر توسط فارماکولوژیست به صورت گرد آماده شده و داخل کیسه‌هایی که از نظر شکل و اندازه و رنگ مشابه بودند قرار داده شد. سایمتدین از شرکت کیمیدارو ۲۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز و متوکلوپرامید از شرکت حکیم ۱۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز بطور همزمان و به مدت ۲ هفته تجویز شدند. بیمارانی که علائم آنها بطور کامل پس از درمان بهبود یافته بود به عنوان بهبودی کامل، بیمارانی که بیشتر از ۵۰٪ علائمشان بهبود یافته بود بهبودی نسبی و بیمارانی که علائم آنها کمتر از ۵۰٪ بهبود یافته بود عدم بهبودی تلقی شدند. ۵۰ بیمار سایمتدین و ۵۱ نفر متوکلوپرامید دریافت کردند. مصرف‌کنندگان سایمتدین ۲۶ نفر مرد و ۲۴ نفر زن و مصرف‌کنندگان متوکلوپرامید ۲۵ نفر مرد و ۲۶ نفر زن بودند. میانگین سنی در گروه مصرف‌کننده سایمتدین ۲۸/۴ سال با انحراف معیار ۷/۸۴ سال و در گروه متوکلوپرامید ۲۳/۰۲ سال با انحراف معیار ۱۰/۷۷ بود. نتایج آماری بین سن و جنس در ۲ گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که از نظر میزان بهبودی بین ۲ گروه اختلاف معنی‌دار آماری وجود ندارد. همچنین مقایسه عوارض جانبی این داروها در ۲ گروه اختلاف معنی‌دار آماری را نشان نداد. تنها در یک مورد متوکلوپرامید نسبت به سایمتدین (۳/۲۷٪ نسبت به عوارض ۱۶٪) خواب‌آلودگی شدید ایجاد کرده بود (P-Value = ۰/۰۱). عوارض این دو دارو در ۲ گروه مرد و زن اختلاف معنی‌داری نداشت. تنها در یک مورد متوکلوپرامید در زنان نسبت به مردان (۶/۲۴٪ نسبت به ۸٪) اضطراب بیشتری را ایجاد کرده بود که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (P-Value = ۰/۰۲). با توجه به دخالت فاکتورهای متعدد در این بیماری و وجود داروهایی با مکانیسمهای جداگانه پیشنهاد می‌شود تحقیقات در درمان سوءهاضمه بدون زخم ادامه یافته تا داروی مناسب با عارضه کمتر انتخاب شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- سوءهاضمه بدون زخم ۲- سایمتدین ۳- متوکلوپرامید

(I) استادیار گروه داخلی، فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(II) استادیار گروه داخلی، بیمارستان شهدای هفتم تیر، شهرری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول).

(III) دانشجوی پزشکی، عضو کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، عضو هیئت مدیره کانون پژوهشگران بدون مرز.

مقدمه

یکی از شایعترین شکایتهای مراجعه کنندگان به کلینیکهای گوارشی، سوء هاضمه (Dyspepsia) است که در مراکز درمانی عمومی و تخصصی قسمت عمده‌ای از مشاوره‌های پزشکی را شامل می‌شود. بطورکلی این بیماران حدود ۲۰٪ از بیماران سرپایی را تشکیل می‌دهند (۱) و قسمت عظیمی از منابع پزشکی و اقتصادی صرف رفع این مشکل می‌شود (۲). مطالعات در کشور ایسلند نشان داده است که ۹۰٪ مصرف داروها، در خارج از بیمارستان برای بیماریهای گوارشی و سوء هاضمه بوده و بیشترین مورد مصرف در رابطه با سوء هاضمه بدون زخم بوده است (۳).

همچنین آمار نشان می‌دهد که در کشور ایران نیز با توجه به شیوع بالای این بیماری هزینه بسیار زیادی صرف تشخیص و درمان این بیماری می‌گردد (۴). طبق تعریف، Dyspepsia درد یا احساس ناراحتی قسمت فوقانی شکم یا مجموعه‌ای از علائم نظیر نفخ، بادگلو، آروغ زدن، پیش‌سوز، تهوع، بوی بد دهان و رگورژیتاسیون است که از قسمت پروگسیمال دستگاه گوارش منشا می‌گیرند (۵).

گروه عمده‌ای از بیماران مبتلا به سوء هاضمه تحت عنوان Non Ulcer Dyspepsia (N.U.D) یا Functional bowel disorder نامیده می‌شوند (۶).

علت N.U.D بطور کامل مشخص نشده است اما عوامل متعددی، در آن دخالت دارند (۷). عواملی نظیر افزایش ترشح اسید، اختلالات موتیلته، فاکتورهای روانی، دارویی، رژیم غذایی و عوامل عفونی (Helicobacter-Pylori) همواره در پاتوژنز بیماری مطرح بوده‌اند که با توجه به این امر درمانهای مختلفی برای N.U.D وجود دارد (۸-۱۲). نقش داروها در درمان سوء هاضمه هنوز بطور کامل مشخص نشده است. این مسئله با کاربرد پلاسبو پیچیده‌تر شده و دلیل آن نیز هنوز معلوم نیست.

ترکیبات پروکینتیک، آنتی اسید و H₂ بلوکرها بیشترین موارد مورد استفاده هستند (۲). ترکیبات پروکینتیک: این مواد رسپتورهای دوپامینرژیک را در قسمت فوقانی دستگاه

گوارش بلوک می‌کنند، حرکت مری، معده و قسمت فوقانی روده کوچک را تحریک کرده و همچنین فشار اسفنکتر تحتانی را بالا می‌برند. دومپریدون (Domepridone)، سیزاپرید، متوکلوپرامید از جمله این داروها می‌باشند (۱۳-۱۸). آنتاگونیست‌های H₂: این ترکیبات بطور گسترده‌ای برای درمان سوء هاضمه تجویز می‌شوند. سایمتدین، رانتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین از جمله این داروها هستند (۱۹-۲۲). متوکلوپرامید حرکات قسمت فوقانی دستگاه گوارش را بدون افزایش ترشحات صفرا، معده و پانکراس تحریک می‌کند (۱۸). متوکلوپرامید در بیماران دچار نارسایی حرکات معده بخصوص گاستروپارزی دیابتی و احتمالاً کم حرکتی بعد از واگتومی و دیگر اختلالات تخلیه معده باعث بهبود علائم می‌شود و در بیماران دچار برگشت مزمن غذا از معده به مری موجب کاهش سوزش سر دل می‌گردد اما آثار دراز مدت آن از این نظر هنوز مشخص نیست (۲۳، ۲۴ و ۲۵). مهمترین و شایعترین عوارض متوکلوپرامید خواب آلودگی، عصبانیت و واکنشهای دیستونیک هستند. پارکینسونیسم و دیسکینزی تاردیو نیز به دنبال تجویز آن گزارش شده است (۱۸).

اسپاسم عضلات بخصوص عضلات آرواره‌ها، گردن و پشت، اشکال در راه رفتن، حرکات پرشی در سر و صورت و لرزش دستها از عوارض آن است (۲۵). در مطالعه‌ای که در نیوزلند توسط فولدن و ایزمن در سال ۱۹۹۴ انجام شد، اثرات مفید داروهای پروکینتیک از جمله سیزاپرید و متوکلوپرامید در برابر داروهای مثل رانتیدین و حتی بهتر از سایمتدین گزارش شده است (۲۶). در یک بررسی دیگر که در دانشگاه ترن دیم انگلستان در سال ۱۹۹۱ انجام گردید اثرات سایمتدین و پلاسبو در ۳۳۹ بیمار بررسی و مشخص شد که سایمتدین اثرات بهتری نسبت به پلاسبو در بیماری سوء هاضمه بدون زخم دارد (۲۷). آقایان جانسن و پیترسن در سال ۱۹۹۲ طی تحقیقی اثرات مفید سایمتدین بر سوء هاضمه را گزارش کردند (۲۸). این مطالعه تلاشی کوچک در جهت یافتن بهترین و کم عارضه‌ترین دارو در درمان سوء

تشخیص داده و طبقه‌بندی نمایند و پس از اطمینان از وجود یا عدم وجود مشخصات واحد نمونه، فرم اطلاعاتی شماره ۱ را تکمیل نموده و بیماران را به همراه نامه‌ای به منشی طرح ارجاع دهند تا براساس اعداد تصادفی انتخابی در یکی از گروه‌های مورد نظر قرار گیرد و یکی از داروها را براساس Random دریافت نماید. برای دوسوکور کردن مطالعه، داروهای مورد نظر را که به شکل قرص در اندازه و شکل‌های مختلف هستند، به صورت گرد درآورده شده و داخل کیسه‌هایی که از نظر شکل، اندازه و رنگ مشابه بودند قرار داده شدند و سپس به تعداد مصرف هر بیمار در یک پاکت که برای هر دو دارو مشابه بود گذاشته شد فقط شماره روی پاکتها جهت شناسایی منشی طرح به صورت متفاوتی انتخاب شدند. برای هر دو دارو دفعات مصرف و زمان مصرف و مدت مصرف یکسان بود (یک کپسول ۴ بار در روز به مدت ۲ هفته). بدین ترتیب محققان اصلی، پزشکان همکار طرح و آمارگر و بیمار تا زمان تجزیه و تحلیل اطلاعات از نوع داروها در هر دو گروه اطلاعاتی نداشتند. پس از دادن توضیحات کافی به بیماران و جلب رضایت آنها، توسط منشی بخش به هر گروه یکی از دو دارو داده می‌شد. برای ارزیابی روند درمان و زمانی که اثر درمانی مشخص می‌شود فرم اطلاعاتی شماره ۲ پس از ۲ هفته توسط پزشک برای بیمار تکمیل می‌گشت. در طی دو هفته درمان، از طریق تلفن یا مصاحبه حضوری در هر زمان که لازم بود بین مجری طرح و بیماران تماس صورت می‌گرفت، بدین ترتیب اعتماد بیمار حفظ شده و همچنین تعداد بیمارانی که بنا به دلائل مختلف از طرح حذف می‌شدند به حداقل می‌رسید. پس از ۲ هفته با مصاحبه حضوری فرم شماره ۲ توسط مجری طرح کامل می‌شد.

نتایج

در این بررسی ۱۰۱ بیمار که دارای تمام معیارهای ورود به مطالعه بودند به صورت کاملاً تصادفی به ۲ گروه دارویی سایمتدین ۵۰ نفر و متوکلوپرامید ۵۱ نفر تقسیم

هاضمه بدون زخم بوده است که طی آن ۲ داروی سایمتدین و متوکلوپرامید مقایسه شدند. جهت تکمیل شدن اطلاعات و یافتن بهترین دارو باید مطالعات مشابهی با داروهای رایج دیگر در درمان سوء هاضمه بدون زخم انجام شود.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی با هدف مقایسه اثرات درمانی و عوارض سایمتدین و متوکلوپرامید در بیماران مبتلا به سوء هاضمه بدون زخم انجام شد. حجم نمونه براساس $\alpha = 5\%$ و $\beta = 10\%$ و اثر درمانی متوکلوپرامید $P1 = 42\%$ و اثر درمانی سایمتدین $P2 = 70\%$ و میزان از دست دادن بیماران 10% برای هر گروه ۵۲ نفر محاسبه شد (۳۰،۲۹).

روش نمونه‌گیری، روش غیراحتمالی آسان Convenience بود، به این ترتیب که تمام بیماران مراجعه کننده به درمانگاه داخلی گوارش بیمارستان شهدای هفتم تیر تهران در سال ۷۹-۱۳۷۸ که معیارهای ورود به طرح (Inclusion Criteria) را داشتند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به طرح عبارت بودند از:

۱- سن بالای ۱۶ سال و زیر ۷۰ سال. ۲- بیمارانی که یک یا چند علامت از علائم درد اپی‌گاستر، نفخ، پیش سوز، تهوع، استفراغ، برگرداندن غذا به دهان، بوی بد دهان، احساس پری شکم، بادگلو، آروغ زدن را به مدت حداقل ۳ ماه داشته‌اند. ۳- در معاینات بالینی و آزمایش‌های $Cr, BUN, FBS, Ca, P, ESR, K, Na, ALP, SGPT, SGOT, CBC$ Diff، آزمایش مدفوع در ۳ نوبت، $T4RIA, T3RIA, TSH$ و همچنین در الکتروکاردیوگرافی و سونوگرافی نشانه‌هایی از بیماری‌های قلبی، ریوی، کبدی، پانکراس، تیروئید، اختلالات الکترولیتی وجود نداشته باشد. ۴- منفی بودن آندوسکوپی این بیماران از نظر بیماری‌های ارگانیک مری، معده، اثنی عشر. قبل از شروع مطالعه از تمام پزشکان همکار طرح درخواست شد تا بیماران سوء هاضمه بدون زخم پپتیک را براساس تعریفی که در پروژه آمده است

بودند در حالی که در گروه درمانی متوکلوپرامید ۴۹٪ مرد و ۵۱٪ زن بودند. میانگین سن و انحراف معیار در گروه مصرف کننده سایمتدین به ترتیب ۲۸/۴ و ۷/۸۴ سال و در گروه متوکلوپرامید به ترتیب ۳۳/۰۲ و ۱۰/۷۷ سال بود. مقایسه سایر متغیرهای طرح در ۲ گروه درمانی قبل از شروع درمان در جدول شماره ۱ آمده است.

شدند. تجزیه و تحلیل داده‌های قبل از درمان و مقایسه ۲ گروه فوق نشان داد که روش تصادفی اعمال شده برای تقسیم افراد به دو گروه کاملاً صحیح بوده است بطوری که از نظر تمام متغیرهای موجود در طرح ۲ گروه در ابتدای کار اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند. به عنوان مثال از نظر جنسیت در گروه درمانی سایمتدین ۵۲٪ مرد و ۴۸٪ زن

جدول شماره ۱- مقایسه ۲ گروه درمانی در ابتدای طرح از نظر متغیرهای مختلف نشانگر صحت روش تصادفی تقسیم افراد به ۲ گروه می‌باشد

متغیر	حالات مختلف	درصد فراوانی در گروه سایمتدین	درصد فراوانی در گروه متوکلوپرامید
محل درد	زیر استرنوم	۱۴	۱۸/۲
	هیپوکندر راست	۴/۷	۹/۱
	اپی گاستر	۸۱/۴	۸۸/۶
	هیپوگاستر	۰	۴/۵
	هیپوکندر چپ	۷	۲/۳
تیپ درد	احساس درد واقعی	۴۶/۵	۳۴/۱
	احساس پری	۲/۳	۶/۸
	فشارنده	۱۴	۹/۱
	سنگینی	۱۶/۳	۳۸/۶
	تیر کشنده	۱۶/۳	۱۳/۶
وضعیت درد بعد از غذا خوردن	گنگ و مبهم	۴/۷	۱۱/۴
	بهتر می‌شود	۲۲	۱۷/۶
	فرقی نمی‌کند	۲۸	۳۵/۳
	بدتر می‌شود	۳۶	۳۵/۳
	بدون جواب	۱۴	۱۱/۸
محل انتشار درد	قدام قفسه سینه	۵۴/۵	۳۷/۵
	خلف قفسه سینه	۵۰	۴۵/۸
	کتف راست	۴/۵	۱۲/۵
	بالای ناف	۴/۵	۱۶/۷
	زیر ناف	۱۳/۶	۸/۳
تیپ بیماری	I	۴۴	۳۷/۶
	II	۳۸	۳۷/۳
	III	۰	۳/۹
	IV	۱۸	۲۱/۵
نوع علائم	بادگلو	۴۰	۴۳/۱
	نفخ	۵۶	۶۴/۷
	آروغ زدن	۶۶	۶۴/۷
	پیش سوز	۷۶	۶۸/۶
	تهوع	۵۴	۴۹
	استفراغ	۲۰	۱۱/۸
	بوی بد دهان	۵۰	۴۹
	احساس پری شکم	۴۸	۶۰/۸
	برگرداندن غذا به دهان	۴۴	۳۱/۴
	درد اپی گاستر	۸۴	۸۶/۳

هر دو دارو در کاهش علائم مختلف سوء هاضمه بدون زخم تأثیر داشتند. در رابطه با استفراغ و باد گلو متوکلوپرامید باعث کاهش علائم از ۱۱/۸٪ به ۲٪ و از ۴۳/۱٪ به ۲۷/۵٪ شده بود که این اثرات طبق آزمون macneman معنی‌دار نبوده است.

مقایسه درصد فراوانی وجود علائم قبل از مصرف دارو با بعد از مصرف آن که نشان‌دهنده تأثیر این داروها می‌باشد در جدول شماره ۲ آمده است.

در مقایسه اثر درمانی (مقایسه میزان کاهش علائم) بین

جدول شماره ۲- تأثیر داروی سایمتدین و متوکلوپرامید روی بهبودی علائم

علامت	درصد فراوانی قبل از مصرف سایمتدین	درصد فراوانی بعد از مصرف سایمتدین	McNemar's P-Value	درصد فراوانی قبل از مصرف متوکلوپرامید	درصد فراوانی بعد از مصرف متوکلوپرامید	McNemar's P-Value
نفخ	۵۶	۲۲	۰/۰۰۲	۶۴/۷	۲۱/۶	۰/۰۰۱
بادگلو	۴۰	۱۲	۰/۰۰۱	۴۳/۱	۲۷/۵	NS
آروغ زدن	۶۶	۲۳	۰/۰۰۱	۶۴/۷	۱۹/۶	۰/۰۰۱
پیش سوز	۷۶	۲۰	۰/۰۰۱	۶۸/۶	۱۳/۷	۰/۰۰۱
تهوع	۵۴	۱۴	۰/۰۰۱	۴۹	۱۳/۷	۰/۰۰۱
استفراغ	۲۰	۴	۰/۰۰۵	۱۱/۸	۲	NS
بوی بد دهان	۵۰	۲۸	۰/۰۰۱	۴۹	۲۱/۶	۰/۰۰۲
احساس پری شکم	۴۸	۲۸	۰/۰۰۵	۶۰/۸	۲۳/۵	۰/۰۰۱
برگرداندن غذا به دهان	۴۴	۱۴	۰/۰۰۱	۳۱/۴	۱۵/۷	۰/۰۰۵
درد اپی‌گاستر	۸۴	۲۶	۰/۰۰۱	۸۶/۳	۱۷/۶	۰/۰۰۱

سایمتدین و متوکلوپرامید اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول شماره ۳).

در مقایسه عوارض ایجاد شده توسط این داروها تنها در ۱ مورد اختلاف دیده شد و سایر عوارض با هم اختلاف

آماري معنی‌داری نداشتند. تنها مورد اختلاف عارضه خواب‌آلودگی بود که در گروه سایمتدین بیش از گروه متوکلوپرامید دیده شد ($P = ۰/۰۱$).

مقایسه درصد فراوانی عوارض مختلف این ۲ دارو در جدول شماره ۴ آمده است. همچنین مقایسه عوارض این دو دارو به تفکیک جنس، اختلاف معنی‌داری را بین زنان و مردان نشان نداد. تنها در یک مورد داروی متوکلوپرامید در زنان نسبت به مردان (۲۴/۶٪ نسبت به ۸٪) اضطراب بیشتری را نشان داد که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار

بود ($P = ۰/۰۲$). همچنین مقایسه تعداد عوارض اختلاف معنی‌دار آماری را نشان نداد.

مقایسه تعداد عوارض و انواع آن در ۲ گروه درمانی در جدول شماره ۵ آورده شده است.

جدول شماره ۳- مقایسه اثر درمانی سایمتدین با متوکلوپرامید

علامت	سیر	تعداد در گروه سایمتدین	تعداد در گروه متوکلوپرامید	P-value	نتیجه تست
نفخ	بهبود	۱۹	۲۳	۰/۶۷۸۴۵	NS
	بدون تغییر	۲۹	۲۷		
	ایجاد	۲	۱		
بادگلو	بهبود	۱۴	۱۲	۰/۱۲۵۰۲۸	NS
	بدون تغییر	۳۶	۳۵		
	ایجاد	۰	۴		
آروغ زدن	بهبود	۲۳	۲۳	۰/۸۵۳۵۲۰	NS
	بدون تغییر	۲۶	۲۸		
	ایجاد	۱	۰		
پیش‌سوزش	بهبود	۲۹	۲۸	۰/۶۶۵۴۹۲	NS
	بدون تغییر	۲۰	۲۳		
	ایجاد	۱	۰		
تهوع	بهبود	۲۱	۲۰	۰/۸۳۳۰۱۷	NS
	بدون تغییر	۲۸	۲۹		
	ایجاد	۱	۲		
استفراغ	بهبود	۹	۶	۰/۳۷۷۰۰۲	NS
	بدون تغییر	۴۰	۴۴		
	ایجاد	۱	۱		
بوی بد دهان	بهبود	۱۲	۱۴	۰/۷۳۵۷۵۶	NS
	بدون تغییر	۳۷	۳۷		
	ایجاد	۱	۰		
احساس پری شکم	بهبود	۱۴	۲۰	۰/۲۳۲۹۶۶	NS
	بدون تغییر	۳۲	۳۰		
	ایجاد	۴	۱		
برگرداندن غذا به دهان	بهبود	۱۵	۱۰	۰/۲۷۲۰۷۸	NS
	بدون تغییر	۳۵	۳۹		
	ایجاد	۰	۲		
درد اپی‌گاستر	بهبود	۲۹	۳۶	۰/۱۴۲۲۱۳	NS
	بدون تغییر	۲۱	۱۴		
	ایجاد	۰	۱		
نتیجه درمان	بهبودی کامل	۱۴	۱۹	۰/۶۳	NS
	بهبودی نسبی	۲۳	۲۰		
	عدم بهبودی	۱۳	۱۲		

جدول شماره ۴- مقایسه عوارض سایمتدین با متوکلوپرامید

انواع عوارض	عارضه	درصد فراوانی در گروه سایمتدین	درصد فراوانی در گروه متوکلوپرامید	P-value	نتیجه تست
عارضه گوارشی کبدی	اسهال	۲	۴	۰/۵	NS
	SGOT	۶	۸	۰/۴۴	NS
	SGPT	۶	۴	۰/۶۲	NS
عارضه خونی	ترومبوسیتوپنی	۴	۰	-	NS
	نوتروپنی	۲	۰	-	NS
	آنمی	۲	۰	-	NS
	پان‌سیتوپنی	۲	۰	-	NS
عوارض عصبی	تشنج	۰	۲	-	NS
	خواب‌آلودگی	۱۶	۳۷/۲۵	۰/۰۱	S
	اضطراب	۲۴	۲۱/۵۶	۰/۷۷	NS
	سر درد	۱۰	۱۹/۶	۰/۱۷	NS
	توهم	۸	۹/۸	۰/۵۱	NS
	دیستونی	۸	۲۲	۰/۵	NS
	بی‌قراری	۲۰	۲۵/۴۹	۰/۵۱	NS
	انقباض موضعی	۱۴	۱۵/۶۸	۰/۸۱	NS
	پرش عضلانی	۱۴	۱۱/۷۶	۰/۷۳	NS
	کاهش میل جنسی	۲۳	۲۸	۰/۶۲	NS
سایر عوارض	گالاکتوره	۲	۴	۰/۵	NS
	تندرنس پستان	۱۲	۱۲	۱	NS
	اختلال قاعدگی	۱۶	۲۳	۰/۵	NS
	تب	۶	۸	۰/۵	NS

جدول شماره ۵- مقایسه تعداد عوارض و انواع آن در ۲ گروه درمانی

تعداد	نوع عوارض	تعداد در گروه سایمتدین	جمع	تعداد در گروه متوکلوپرامید	جمع
یک	گوارشی کبدی	۱	۱۸	۱	۱۷
	عصبی	۱۱	۱۸	۱۲	۱۷
	غددی	۶	۱۸	۴	۱۷
دو	گوارشی کبدی + عصبی	۲	۱۶	۱	۱۹
	گوارشی کبدی + غددی	۲	۱۶	۰	۱۹
	عصبی + غددی	۱۲	۱۶	۱۸	۱۹
سه	گوارشی + عصبی + غددی	۴	۴	۴	۵
	گوارشی + خونی + غددی	۰	۴	۱	۵
بدون عارضه	-	۱۲	۱۲	۱۰	۱۰

بحث

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین ۲ گروه مصرف کننده سایمتدین و متوکلوپرامید از نظر اثر درمانی وجود نداشته است.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۴ در کشور سوئیس توسط هامر و فوگامالی در مورد بیماران مبتلا به سوء هاضمه انجام شد در مقایسه با سیزاپرید پس از ۲ هفته درمان با متوکلوپرامید بیماران با علائم خفیف ۷۷٪ بهبودی داشتند که با گذشت ۲ هفته از خاتمه درمان پاسخ درمانی به ۴۷٪ کاهش یافته بود (۳۱).

نتایج حاصل از پژوهش ما مشابه این تحقیق بوده است. نکته قابل توجه کاهش پاسخ به درمان پس از گذشت زمان است که احتمالاً ناشی از پاتورنز بیماری سوء هاضمه بدون زخم و عدم قاطعیت در درمان تا زمان حاضر می‌باشد (۲۶). در این تحقیق اثرات درمانی داروهای سایمتدین و متوکلوپرامید پس از قطع آنها با گذشت زمان مورد بررسی قرار نگرفته است.

مطالعات جانسن و پیترسن در سال ۱۹۹۲ و جانسن و کریستسن در کشور آلمان در سال ۱۹۹۱ بیانگر نقش برجسته‌تر سایمتدین نسبت به دارونما بوده است (۲۷ و ۲۸).

مطالعه دیگری که در کشور دانمارک توسط بیتزر در سال ۱۹۹۱ انجام شد نشان داد که اثر همه داروها بهتر از دارونما بوده است (۳۲). همچنین اثرات سیزاپرید و ترکیبی از متوکلوپرامید و دایمتیکون در ۱۵ بیمار مبتلا به سوء هاضمه به صورت دوسوکور توسط خوزی و مارزیو در سال ۱۹۹۲ مقایسه شد که کارایی سیزاپرید در رفع علائم (۸۶٪ در مقابل متوکلوپرامید ۴۲٪) بطور معنی‌داری بیشتر بوده است (۳۳ و ۳۴).

در تحقیقاتی که دارونما در درمان سوء هاضمه موثر بوده است نمی‌توان نقش عوامل روحی روانی را نادیده گرفت.

با توجه به تمام مطالعات انجام شده از آنجائیکه نقش کنترل ترشح اسید معده و اختلالات حرکتی، میکروب هلیکوباکتریلوری، فاکتورهای روانی و اجتماعی و محیطی

در درمان سوء هاضمه بدون زخم مشخص نشده است بنابراین هنوز قاطعیت در درمان این بیماران وجود ندارد.

در تحقیق حاضر اثرات درمانی دو دارو در مورد تکتک علائم هفتگانه نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

آزمون McNemar نشان داد که هر دو دارو در برطرف کردن علائم نفخ، آروغ زدن، پیش‌سوز، تهوع، استفراغ، بوی بد دهان، احساس پری شکم، درد اپی‌گاستر مؤثر هستند فقط متوکلوپرامید در کاهش استفراغ و بادگلو مؤثر نبود.

نتایج به دست آمده از مقایسه اثرات درمانی متوکلوپرامید با دارونما در دانشگاه علوم پزشکی کاشان سال ۷۵-۱۳۷۴ نشان داد که متوکلوپرامید در مورد بوی بد دهان موثر نبوده است در صورتی که دارونما، در مورد علامت بادگلو، استفراغ، بوی بد دهان و برگرداندن غذا به دهان موثر نبوده است در نهایت اثرات متوکلوپرامید بهتر از دارونما بوده و تنها در مورد احساس پری شکم اثرات دارونما بهتر از متوکلوپرامید بوده است (۳۰).

همچنین در مطالعه دیگری که مقایسه اثرات درمانی سایمتدین با دارونما در مورد علائم دهگانه بیماران مبتلا به سوء هاضمه در سال ۷۵-۱۳۷۴ صورت گرفت مشاهده گردید که سایمتدین در کاهش علامت برگرداندن غذا به دهان و دارونما در برطرف کردن بادگلو، استفراغ، بوی بد دهان، برگرداندن غذا به دهان موثر نبوده است و در نهایت اثر سایمتدین بهتر از دارونما بوده است (۲۹).

اختلاف این دو تحقیق اخیر با مطالعه ما در تست آماری به کار گرفته شده در بررسی علائم دهگانه می‌باشد. در دو مطالعه اخیر علائم دهگانه با استفاده از تست مجذور کای مورد بررسی قرار گرفت در صورتی که در این تحقیق از آزمون McNemar استفاده شد که به نظر روش صحیح‌تری می‌باشد.

نکته قابل توجه عدم تأثیر متوکلوپرامید در مورد علامت استفراغ است. این دارو با مکانیسم مهار گیرنده‌های دوپامین در مرکز استفراغ در مغز با داشتن خاصیت ضد

استفراغ در موارد مختلف کاربرد دارد بنابراین نتیجه به دست آمده که خلاف واقعیت را نشان می‌دهد، احتمالاً بیانگر دخالت عوامل دیگر از جمله افزایش ترشح اسید معده، بر استفراغ است، زیرا داروی سایمتدین در کنترل آن موثر بوده است.

اطلاعات به دست آمده درباره عوارض ۲ دارو نشان داد که عارضه گوارشی و کبدی (اسهال، افزایش ترانس آمینازهای کبدی) در هر دو دارو کم است.

نتایج حاصل از مطالعه لوئیسس در سال ۱۹۸۷ در مورد اثرات H_2 بلوکرها روی کبد نشان داد که عوارض کبدی این داروها نادر می‌باشد (۲۵). نتایج وی مشابه نتایج این مطالعه است.

درباره عوارض خونی در مطالعه ما متوکلوپرامید بدون عارضه بود و در گروه مصرف کننده سایمتدین نیز ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، آنمی و پانسیتوپنی به صورت نادر گزارش شد.

در بررسیهای مختلفی که سایر محققان از جمله Feldman در سال ۱۹۹۰، Crant در سال ۱۹۸۹ و آقای Little Jhon در سال ۱۹۸۳ انجام دادند، میلو ساپرشن، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، آنمی و پانسیتوپنی در موارد نادر درمان ذکر گردید که واکنش ایدیوسنکرازی را عامل آن معرفی کردند.

با آنکه آقای Petz در سال ۱۹۸۳ احتمال آنمی همولیتیک را در مورد H_2 بلوکرها (سایمتدین) ذکر کرد اما هیچ گونه آنتی‌بادی علیه سایمتدین در بدن کشف نکرده بود (۳۶).

در مطالعه ما نیز آنمی همولیتیک دیده نشد. طبق بررسیهای آقای مک‌کارتی در سال ۱۹۸۳ ژنیکوماستی با مصرف سایمتدین در صورتی که زمان درمان کمتر از ۸ هفته باشد بسیار نادر است و تنها در ۰/۲٪ از بیمارانی که به مدت ۲۶ هفته درمان شده بودند دیده شد.

بنابراین ژنیکوماستی و ایمپوتنسی وابسته به مقدار مصرف و زمان مصرف می‌باشد و بیشتر در مردانی که به مدت طولانی و با مقادیر زیاد درمان شده‌اند دیده می‌شود. طبق مطالعه آقای جانسون در سال ۱۹۸۳، پس از قطع

سایمتدین و تبدیل آن به رانیتیدین این عارضه کم‌کم از بین می‌رود (۳۷).

در مطالعه ما در هر دو گروه کاهش میل جنسی در مردان نسبتاً زیاد بوده است که البته پس از قطع دارو این عارضه از بین رفت.

احتمال تاثیر عوامل روحی و روانی را نمی‌توان نادیده گرفت. طبق نظر کارسون سایمتدین و متوکلوپرامید به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اندروژنیکی محیطی عمل کرده و هیچ کدام در صورت مصرف خوراکی سبب هیپرپرولاکتینمی یا تغییرات در تستوسترون، LH و FSH نمی‌شوند (۳۸).

طبق تحقیق آقای پوتز در سال ۱۹۸۶ تب از تظاهرات غیر شایع H_2 بلوکرها بخصوص رانیتیدین است. در مورد عارضه تب، افزایش درجه حرارت در هر دو گروه مصرف کننده دارو کمتر از ۳۷/۵ بوده و احتمال دخالت سایر عوامل در این زمینه وجود دارد.

اطلاعات حاصل در مورد عوارض عصبی در این مطالعه نشان داد که تنها در مورد خواب آلودگی اختلاف ۲ گروه دارویی با ارزش بوده است و در سایر موارد از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

بطور کلی نتایج به دست آمده در مورد عوارض عصبی در این تحقیق کم و بیش مشابه سایر تحقیقات مثل اسکرودر و همکارانش (فوریه ۱۹۹۴ در انگلستان)، سوئل دی - دی (نوامبر ۱۹۹۲ در انگلستان) و روجرز - سی (ماه مه ۱۹۹۲ در انگلستان) بوده است (۳۹، ۴۰ و ۴۱).

در نهایت مقایسه دو دارو نشان داد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بر میزان بهبودی بین ۲ دارو وجود ندارد همچنین از نظر عوارض عصبی، خونی، غددی، کبدی نتایج تست آماری در ۲ گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. فقط عارضه خواب‌آلودگی در متوکلوپرامید بیشتر بود.

با توجه به مطالعات مختلف که نشان داده‌اند دارونما هم تأثیرات متفاوتی بر میزان بهبودی بیماران NUD دارد و گاهی هم اثرات دارونما مشابه اثرات داروهای مصرفی بوده است لذا مصرف بی‌رویه دارو و گاهی مصرف توأم چند

11- Collins JS., Knill Jones RP: Acomparision of symptoms between non ulcer dyspepsia patients positive and Negative for helicobacter pylori, Ulser Med J, 1991, Apr, 60(1): 21-7.

12- Camilleri M., Gastrointestinal Motility in clinical Practice. Volume, 25 number 1, Gastroenterology clinics of north America, 3rd edition, Philadelphia, W.B.Saunders, march 1996, PP: 247-258.

13- Mearin F., Ribot X., Balboa A., Does Helicobacterpylori infection increas gastric sensitivity in funtional dyspepsia, Gut 1995, 37: 47-51.

14- Bytzer P., Maler Hansen J., Schaffalitzkyde Muchadell OB., Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia, iavcet 1994, 343: 811-816.

15- Camilleri M., Malagelada JR., Abell TL., Effect of six weeks of treatment with cisapride in gastroparesis and intestinal pseudo-obstruction, Gastroenterology 1989, 96: 704-712.

16- Duan LP., Zheng ZT., Liy A., A study of gastric emptying in non ulcer dyspepsia, using a new ultra sonographic method, Scand J Gastroenterol, 1993 Apr, 28(4): 355-60.

17- Hausken T., Berstud A., Cisaprids treatment of patients with non ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes a Double blin placebo controlled trial., Scavd J Gastroenterol, 1992, 27(3): 213-7.

۱۸- کاتزونگ - فارماکولوژی پایه و بالینی. ترجمه دکتر

عباس ادیب، دکتر تقی قفقازی. چاپ اول، جلد اول، تهران،

نشر البرز، ۱۳۷۰، ص: ۷۹-۸۰، ۲۸-۱۷۲۷.

19- Charles R., Craig Ph.D., Robert E., Stitzel Ph.D., Cahp 72, Drug's used in gastriontestinal disorders in: Donald G., Seibert Modern pharmacology, third edition, Printed in the united state of America, Little, Brown, 1990, 973-74.

20- B.Ture, LG cle land, M.N.G. Duckes, et al., Side effects of drugs chap 38: Gastrointestinal drugs. Eleventh edition, Newyork, Elserier, 1988, PP: 783.

21- Thomas G., Cantu TG., Korek JS., Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers, Annals of internal medicine, 1991 June, 114(12): 1027-1033.

دارو و نادیده گرفتن سایر علل ایجاد کننده بیماری می تواند منجر به افزایش هزینه های درمانی و ایجاد عوارض ناشی از مصرف طولانی مدت این داروها شود.

با توجه به تنوع زیاد داروها با مکانیسمهای مختلف، پیشنهاد می شود تحقیقات در درمان سوء هاضمه بدون زخم ادامه یابد تا داروی مناسب و با عارضه کمتر انتخاب شود.

منابع

1- Paraduwski, Knapik Z: Nonulcer dyspepsia. Mater Med-Pal, 1992 Jul-Sep, 24(3): 145-6.

2- Misiewicz JJ., Dyspepsia. In: Sleisenger M., Fordtran John, Gastrointestinal disease, 5th edition, Philadelphia, W.B.Sunders, 1993, PP: 572-577, 622-25.

3- Thros H., Sigurdsson H., Oddson E., The use of ulcer medication in Iceland Nord-Med, Medicinsk and, Lanspitalinn, Regkjavik, 1994, 109(4): 117-20.

۴- منتصری، علی؛ محلاتی، وحید؛ مهندس پرور،

غلامرضا: گزارش و بررسی وضعیت دارویی در ۵ ساله

اخیر، ۷۴-۱۳۷۰، ماهنامه دارویی رازی سال هفتم شهریور

۱۳۷۰، شماره ۸ شهریور: ۷۹-۷۸.

5- Schubert TT., Schubert AB., Symptoms Gastritis and HP in Patients Referred for Endoscopy, Gastrontest Endoscop, 1992, May-Jun, 30(3): 357-60.

6- Waldron B., Cullen PJ., Kumar R., et al., Evidence for Hypomotility in non Ulcer dyspepsia, a prospective multi factorial study., Gut, 1991, MAR, 32(3): 246-51.

7- Talley NJ., Non Ulcer dyspepsia, Aliment Pharmacol ther, 1991, 5 Suppi 1: 145-62.

8- Bennett E., Beavepaire J., Life stress and Non ulcer dyspepsia, A case control Study, J Pschosom Pes, 1991, 35(4-5): 579-90.

9- Lwanaga Y., Miyasshita N: Stimulatory effect of Dimethoxybenzamide Hydrochloride (HSR-803), JPN J Pharmacol, 1991, Jul, 56(3): 261-9.

10- Cucchiara S., Riezzo G., Minella R: Electrogastrography in non ulcer dyspepsia. Arch Dic Child, 1992 May, 67(5): 613-7.

Scand gastroenterology FMH, Locamo Switzerland, Jan 1994, 29(1): 33-7.

32- Bytzer P., Drug therapy of non-ulcer dyspepsia. Ugesklaeger-odense sygehus, medicinsk gastroentologisk of deling. Aug 1991, 153(32): 2212-6.

33- Gvossi L., Difelice R., Marziol: Efficacy and tolerabili of cisapride in a new formula of 10mg effervescent capsules for the treatment of functional dyspepsia, clinter, 1993 Jun, 142(6): 521-7.

34- Muller P., Hots J., Franz E., Ranitidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. Aeznrimittelforschang. Innere abteilung des krankenhauses salem, Heidelberg, Fed. Rep of Germany, Oct. 1994, 44(10): 1130-2.

35- Lewis JHG Idrug column. Hepatic effects of drugs used in treatment of peptic ulcer disease, Am J Gastroenterol, 1987, 82: 987.

36- Petz LD., Gilin N., Grant K., et al., Cimetidine-induced hemolytic anemia: the fallacy of clinical associations, J.Clin. Gastroenterol. 1983, 5: 405.

37- Jensen RT., Collen MJ., Pandol SJ., et al., Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states, N.Engl.J.Med. 1983, 308: 883.

38- Carlson HE., Ippoliti AF., and Swerdloff RS., Endocrine effects of acute and chronic cimetidine administration, Dig.Dis.Sci. 1981, 26: 428.

39- Rodgers C., Extrapyramidal side effects of antiemetics presenting as psychiatric. Gen-Hosp-Psychiatry, 1992 May, 14(3): 192-5.

40- Schroeder JA., Schroeder TA., Wolfe WM., et al., The effect of intravenous ranitidine and Metoclopramide on behavior, cognitive function and effect, Anesth-Analg, 1994, Feb 78(2): 359-64.

41- Sewel DD., Jeste DV., Metoclopramide-associated tradive dyskinesia. An Analysis of 67 Cases, Arch-Fam-Med, 1992, Nov, 1(2): 271-8.

22- Lawrence S., Friedman: Anorexia, Nausea, Vomiting, and Indigestion in: Wilson to, Braunwald E. Isselbacher K., et al., eds Harrison's principles of internal medicine, 12th edition., New York, MC, Grawn-Hill, 1991, PP: 251-256.

۲۲- کاتزونگ ترور؛ خلاصه و آزمونهای داروشناسی ترجمه: صفا فتحی امینی، دکتر فرزاد مجیدی، دکتر ادموند وارطانی، چاپ اول، تهران، نشر فروغ اندیشه، ۱۳۷۲، صفحات ۲۹-۱، ۳۳-۱۳۲.

24- In cammer PP., Foster RW., Basic pharmacology, chap 3, 4: endocrine pharmacology & drug action on central nervous system. Second edition, printed in Great Britian, Butter worth, 1986, PP: 122-23, 154-55.

۲۵- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران، ناشر: بخش بررسی‌های علمی شرکت سهامی داروپخش، چاپ دوم، ۱۳۷۱، ص: ۳۵۱-۵۵، ۷۵۲.

26- Wisemen LR., Faulds B., Cisapride, An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorder drug, Auckland Newzealand, Jan 1994, 47(1): 116-52.

27- Johannessen T., Kristensen P: The symptomatic effect of 1-day treatment periods with cimetedine in dyspepsia, Scand J Gastroenterol, 1991 Sep, 26(9): 974-80.

28- Johannessen T., Petersen H., Cimetedine on Demand in dyspepsia Experience with randomized controlled single subject trial, Scand gastroenterol, 1992, 27(3): 189-95.

۲۹- اخوان، امین...؛ بررسی اثرات سایمتدین در بیماران سوء هاضمه بدون زخم، پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی بیماریهای داخلی ۱۳۷۵. (استاد راهنما امیرحسین فقیهی). شماره صفحه ۲۵-۳۴.

۳۰- فرزندگان، عباس؛ بررسی اثرات متوکلوپرامید در بیماران سوء هاضمه غیراولسری، پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی بیماریهای داخلی ۱۳۷۵. (استاد راهنما امیرحسین فقیهی). صفحه ۳۷.

31- Fumagalli I., Hammer B., Cisapride versus metoclopramide in the treatment of functional dyspepsia. A double blind comparative trial.

I *II* *III*
A.H. Faghihi, MD **S.H. Samedanifard, MD* *Y. Najian*